

PCT
 WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
 Internationales Büro
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



(51) Internationale Patentklassifikation ⁵: C07D 471/04, A61K 31/435 // (C07D 471/04, 235:00, 221:00)	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 94/18199 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 18. August 1994 (18.08.94)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP94/00335 (22) Internationales Anmeldedatum: 7. Februar 1994 (07.02.94) (30) Prioritätsdaten: 453/93-0 15. Februar 1993 (15.02.93) CH 1945/93-3 29. Juni 1993 (29.06.93) CH (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH [DE/DE]; Byk-Gulden-Strasse 2, D-78467 Konstanz (DE). (72) Erfinder (für alle Bestimmungsstaaten ausser CA US): POSTIUS, Stefan; Austrasse 4b, D-78467 Konstanz (DE). RIEDEL, Richard; Durlesbach 7, D-88339 Bad Waldsee (DE). SIMON, Wolfgang-Alexander; Seestrasse 31a, D-78464 Konstanz (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SENN-BILFINGER, Jörg [DE/DE]; Säntisstrasse 7, D-78464 Konstanz (DE). GRUNDLER, Gerhard [DE/DE]; Meersburger Strasse 4, D-78464 Konstanz (DE). RAINER, Georg [DE/DE]; Birnauer Strasse 23, D-78464 Konstanz (DE).	(74) Gemeinsamer Vertreter: BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH; Byk-Gulden-Strasse 2, D-78467 Konstanz (DE). (81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BY, CA, CN, CZ, FI, HU, JP, KR, LV, NO, NZ, PL, RO, RU, SK, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>	

(54) Title: IMIDAZOPYRIDINES AND THEIR USE IN TREATING GASTROINTESTINAL DISEASES

(54) Bezeichnung: IMIDAZOPYRIDINE UND IHRE ANWENDUNG ZUR BEHANDLUNG VON MAGEN-DARM KRANKHEITEN

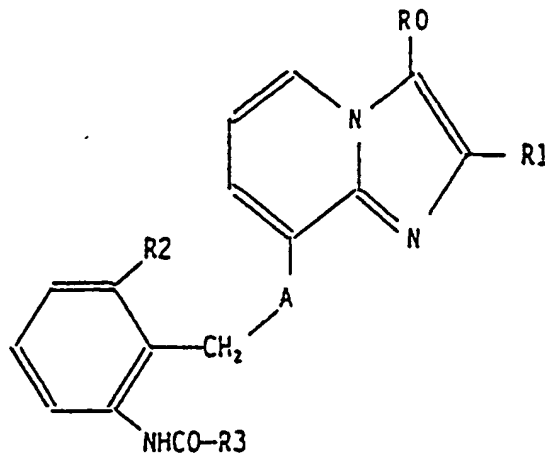
(57) Abstract

The invention pertains to new compounds of formula (I). These compounds yield a marked ischesis of hydrochloric acid and an excellent gastrointestinal protective action in warm-blooded animals.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft neue Verbindungen der Formel (I). Sie weisen eine ausgeprägte

Magensäuresekretehemmung und eine ausgezeichnete Magen- und Darmschutzwirkung bei Warmblütern auf.



(1)

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

IMIDAZOPYRIDINE UND IHRE ANWENDUNG ZUR BEHANDLUNG VON MAGEN-DARM KRANKHEITEN

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft neue Imidazopyridine, die in der pharmazeutischen Industrie als Wirkstoffe für die Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden sollen.

Bekannter technischer Hintergrund

In der europäischen Patentanmeldung EP-A-0 033 094 werden Imidazo[1,2-a]pyridine beschrieben, die in 8-Position einen Arylsubstituenten tragen, der bevorzugt ein Phenyl-, Thienyl-, Pyridyl- oder ein durch Chlor, Fluor, Methyl, tert.-Butyl, Trifluormethyl, Methoxy oder Cyan substituierter Phenylrest ist. Als besonders interessante Arylreste sind in der EP-A-0 033 094 die Reste Phenyl, o- oder p-Fluorphenyl, p-Chlorphenyl und 2,4,6-Trimethylphenyl genannt, wovon die Reste Phenyl, o- oder p-Fluorphenyl und 2,4,6-Trimethylphenyl besonders bevorzugt sind. - In den europäischen Patentanmeldungen EP-A-0 204 285, EP-A-0 228 006, EP-A-0 268 989 und EP-A-0 308 917 werden Imidazo[1,2-a]pyridine beschrieben, die in 3-Position einen ungesättigten aliphatischen Rest, insbesondere einen (substituierten) Alkynylrest tragen. - In der europäischen Patentanmeldung EP-A-0 266 890 werden Imidazo[1,2-a]pyridine beschrieben, die in 8-Position durch einen Alkenyl-, Alkyl- oder Cycloalkylalkylrest substituiert sind.

Beschreibung der Erfindung

Es wurde nun gefunden, daß die nachfolgend näher beschriebenen Verbindungen, die sich von den Verbindungen des Standes der Technik insbesondere durch die Substitution in 3- oder in 8-Position unterscheiden, überraschende und besonders vorteilhafte Eigenschaften besitzen.

Gegenstand der Erfindungen sind Verbindungen der Formel I (siehe beigegefügtes Formelblatt), worin

R0 Methyl oder Hydroxymethyl,
R1 1-4C-Alkyl,
R2 1-4C-Alkyl,
R3 1-4C-Alkoxy und
A O (Sauerstoff) oder NH bedeutet,
und ihre Salze.

1-4C-Alkyl steht für geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt der Butyl-, iso-Butyl-, sec.-Butyl-, tert.-Butyl-, Propyl-, Isopropyl-, Ethyl- und insbesondere der Methylrest.

1-4C-Alkoxy steht für ein Sauerstoffatom, an das einer der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste gebunden ist. Bevorzugt ist der Methoxyrest.

Als Salze kommen für Verbindungen der Formel I bevorzugt alle Säureadditionssalze in Betracht. Besonders erwähnt seien die pharmakologisch verträglichen Salze der in der Galenik üblicherweise verwendeten anorganischen und organischen Säuren. Pharmakologisch unverträgliche Salze, die beispielsweise bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen im industriellen Maßstab als Verfahrensprodukte zunächst anfallen können, werden durch dem Fachmann bekannte Verfahren in pharmakologisch verträgliche Salze übergeführt. Als solche eignen sich wasserlösliche und wasserunlösliche Säureadditionssalze mit Säuren wie beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Zitronensäure, D-Gluconsäure, Benzoesäure, 2-(4-Hydroxybenzoyl)-benzoesäure, Buttersäure, Sulfosalicylsäure, Maleinsäure, Laurinsäure, Äpfelsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Oxalsäure, Weinsäure, Embonsäure, Stearinsäure, Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure oder 3-Hydroxy-2-naphtoesäure, wobei die Säuren bei der Salzherstellung - je nachdem, ob es sich um eine ein- oder mehrbasige Säure handelt und je nachdem, welches Salz gewünscht wird - im äquimolaren oder einem davon abweichenden Mengenverhältnis eingesetzt werden.

Als beispielhafte bevorzugte Verbindungen sind zu nennen die Verbindungen 3-Hydroxymethyl-8-(2-methoxycarbonylamino-6-methyl-benzylamino)-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin, 3-Hydroxymethyl-8-(2-methoxycarbonylamino-6-me-

thyl-benzyloxy)-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin, 8-(2-Methoxycarbonylamino-6-methyl-benzylamino)-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin und 8-(2-Methoxycarbonylamino-6-methyl-benzyloxy)-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin und ihre Salze.

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I und ihrer Salze. Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man

- a) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in denen R₀ Hydroxymethyl bedeutet, Verbindungen der Formel II (siehe das beiliegende Formelblatt), worin R₁, R₂, R₃ und A die oben angegebenen Bedeutungen haben, reduziert, oder daß man
- b) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in denen R₀ Methyl bedeutet, Verbindungen der Formel III (siehe das beiliegende Formelblatt), worin R₁ und A die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit Verbindungen der Formel IV (siehe beiliegendes Formelblatt), worin R₂ und R₃ die oben angegebenen Bedeutungen haben und X eine geeignete Abgangsgruppe darstellt, umsetzt, oder daß man
- c) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in denen R₀ Methyl bedeutet, Verbindungen der Formel V (siehe beiliegendes Formelblatt), worin R₁, R₂ und A die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit Verbindungen der Formel VI (siehe beiliegendes Formelblatt), worin R₃ die oben angegebenen Bedeutungen hat und Y eine geeignete Abgangsgruppe darstellt, umsetzt

und daß man gewünschtenfalls anschließend die nach a), b) oder c) erhaltenen Verbindungen I in ihre Salze überführt, oder daß man gewünschtenfalls anschließend aus erhaltenen Salzen der Verbindungen I die Verbindungen I freisetzt.

Die Reduktion der Verbindungen II wird in einer dem Fachmann an sich gewohnten Weise vorgenommen. Sie erfolgt in inerten Lösungsmitteln, z.B. niederen aliphatischen Alkoholen, z.B. unter Verwendung geeigneter Hydride, wie beispielsweise Natriumborhydrid, gewünschtenfalls unter Zusatz von Wasser.

Die Umsetzung der Verbindungen III mit den Verbindungen IV erfolgt auf eine dem Fachmann an sich vertraute Weise, beispielsweise unter analoger Anwendung solcher Verfahren, wie sie in den europäischen Patentanmeldungen EP-A-0 033 094 oder EP-A-0 308 917 beschrieben sind.

Eine geeignete Abgangsgruppe ist beispielsweise ein Halogenatom (bevorzugt Chlor oder Brom) oder eine Methansulfonyloxygruppe. Die Umsetzung erfolgt vorteilhafterweise in Gegenwart einer Base (z.B. eines anorganischen Hydroxids, wie Natriumhydroxid, oder eines anorganischen Carbonates, wie Kaliumcarbonat, oder einer organischen Stickstoffbase, wie Triethylamin, Pyridin, Kollidin oder 4-Dimethylaminopyridin), wobei durch Zusatz von Katalysatoren, wie Alkaliiodid oder Tetrabutylammoniumbromid, die Reaktionsführung begünstigt werden kann.

Die Umsetzung der Verbindungen V mit den Verbindungen VI erfolgt ebenfalls auf eine dem Fachmann an sich bekannte Weise wie sie für die Herstellung von aromatischen Urethanen üblich ist, bevorzugt durch Umsetzung der Verbindungen V mit Halogenameisensäureestern ($Y = \text{Halogen}$), wie Chlorameisensäureestern, in inerten Lösungsmitteln. Die Umsetzung erfolgt vorteilhafterweise in Gegenwart eines säurebindenden Mittels (Protonenakzeptors). Als Protonenakzeptoren seien beispielsweise Alkalimetallcarbonate (wie Kaliumcarbonat) oder -hydrogencarbonate (wie Natriumhydrogencarbonat), oder tertiäre Amine (wie Triethylamin) genannt.

Welche Reaktionsbedingungen für die Durchführung des Verfahrens im einzelnen erforderlich sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig.

Die Isolierung und Reinigung der erfindungsgemäßen Substanzen erfolgt in an sich bekannter Weise z.B. derart, daß man das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und den erhaltenen Rückstand aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert oder einer der üblichen Reinigungsmethoden, wie beispielsweise der Säulenchromatographie an geeignetem Trägermaterial, unterwirft.

Säureadditionssalze erhält man durch Auflösen der freien Base in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. in einem chlorierten Kohlenwasserstoff, wie Methylenchlorid oder Chloroform, einem niederen aliphatischen Alkohol (Ethanol, Isopropanol), einem Keton, wie Aceton, oder einem Ether, wie THF oder Diisopropylether, das die gewünschte Säure enthält, oder dem die gewünschte Säure anschließend zugegeben wird.

Die Salze werden durch Filtrieren, Umfällen, Ausfällen mit einem Nichtlösungsmittel für das Anlagerungssalz oder durch Verdampfen des Lösungsmittels gewonnen. Erhaltene Salze können durch Alkalisierung, z.B. mit wäßriger Ammoniaklösung, in die freien Basen umgewandelt werden, welche wiederum in Säureadditionssalze übergeführt werden können. Auf diese Weise lassen sich pharmakologisch nicht verträgliche Säureadditionssalze in pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze umwandeln.

Die Ausgangsverbindungen II können in an sich bekannter Weise hergestellt werden, beispielsweise durch Umsetzung der Verbindungen VII mit den Verbindungen VIII (siehe beiliegendes Formelblatt), worin R₁, R₂, R₃ und A die oben angegebenen Bedeutungen haben und X eine geeignete Abgangsgruppe, z.B. ein Halogenatom (bevorzugt Chlor oder Brom) darstellt, oder unter analoger Anwendung solcher Verfahren, wie sie beispielsweise in den europäischen Patentanmeldungen EP-A-G 033 094 oder EP-A-0 308 917 beschrieben sind.

Die Ausgangsverbindungen III sind aus der europäischen Patentanmeldung EP-A-0 299 470, die Ausgangsverbindungen IV aus der europäischen Patentanmeldung EP-A-0 308 917 bekannt.

Die Ausgangsverbindungen V können in an sich bekannter Weise aus den entsprechenden Nitroverbindungen durch Reduktion hergestellt werden. Die Nitroverbindungen ihrerseits lassen sich aus den Verbindungen III und entsprechenden, zu den Verbindungen IV korrespondierenden Nitroverbindungen herstellen.

Die folgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen. Insbesondere dienen die Beispiele auch dazu, die Umsetzungen gemäß den Verfahrensvarianten a, b und c sowie die Her-

stellung ausgewählter Ausgangsverbindungen exemplarisch zu beschreiben. Ebenso können weitere Verbindungen der Formel I sowie weitere Ausgangsverbindungen, deren Herstellung nicht explizit beschrieben ist, in analoger oder in einer dem Fachmann an sich vertrauten Weise unter Anwendung üblicher Verfahrenstechniken hergestellt werden. Die Abkürzung RT steht für Raumtemperatur, h steht für Stunde(n), Schmp. für Schmelzpunkt, Zers. für Zersetzung.

Beispiele

1. 3-Formyl-8-(2-methoxycarbonylamino-6-methylbenzylamino)-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin

Eine Lösung von 2 g 8-Amino-3-formyl-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin in 40 ml trockenem Tetrahydrofuran wird bei RT mit einer Suspension von 400 mg käuflichem 80%-igem Natriumhydrid in 10 ml trockenem Tetrahydrofuran versetzt. Nach kurzzeitiger Erwärmung auf 50°C setzt lebhafte Gasentwicklung ein. Nach beendeter Gasentwicklung wird auf 0°C abgekühlt und eine Lösung von 3,9 g 2-Methoxycarbonylamino-6-methyl-benzylbromid in 40 ml trockenem Tetrahydrofuran eingetropft. Danach wird wiederum auf 50°C erwärmt und die Temperatur 3 h gehalten. Anschließend wird auf Eiswasser gegossen, mit wenig verdünnter Salzsäure neutralisiert und viermal mit Ethylacetat extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgezogen und der dunkelbraune, dickflüssige Rückstand an Kieselgel (Ethylacetat : Petrolether = 1:1 als Elutionsmittel) chromatographiert. Nach Umkristallisation aus Isopropanol werden 2,5 g der Titelverbindung vom Schmp. 188-190°C (Zers.) erhalten.

2. 3-Hydroxymethyl-8-(2-methoxycarbonylamino-6-methylbenzylamino)-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin

2 g 3-Formyl-8-(2-methoxycarbonylamino-6-methylbenzylamino)-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin werden bei RT in 30 ml Methanol suspendiert, portionsweise mit 0,2 g Natriumborhydrid versetzt und 1 h bei RT gerührt. Anschließend wird die Hälfte des Lösungsmittels im Vakuum abgezogen, der Rückstand auf Eiswasser gegossen, mit einigen Tropfen verdünnter Salzsäure neutralisiert und viermal mit Ethylacetat extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgezogen. Der verbleibende gelbliche Rückstand kristallisiert nach einiger Zeit durch. Nach Umkristallisation aus Ethylacetat werden 1,3 g der Titelverbindung vom Schmp. 170-172°C erhalten.

3. 3-Formyl-8-(2-methoxycarbonylamino-6-methylbenzyloxy)-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin

2,6 g 3-Formyl-8-hydroxy-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin werden unter Feuchtigkeitsausschluß bei 50°C in 50 ml trockenem Acetonitril gelöst und nach Abkühlen auf RT mit 2,8 g käuflichem Kaliumfluorid (50 Gew.-%) auf Kieselgur (z.B. Celite®) versetzt. Eine Lösung von 3,6 g 2-Methoxycarbonylamino-6-methylbenzylbromid in 50 ml trockenem Acetonitril wird eingetropft und das Gemisch 6 h bei 70°C erwärmt. Nach Abkühlen auf RT wird auf Eiswasser gegossen, mit wenigen Tropfen 6 N Natronlauge auf pH 9 gestellt und mit Ethylacetat extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum und Verrühren in wenig kaltem Methanol werden 3,2 g der Titelverbindung vom Schmp. 196-198°C erhalten.

4. 3-Hydroxymethyl-8-(2-methoxycarbonylamino-6-methylbenzyloxy)-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin

Analog Beispiel 2 werden 2,1 g der Titelverbindung vom Schmp. 185-187°C aus 3 g 3-Formyl-8-(2-methoxycarbonylamino-6-methylbenzyloxy)-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin und 400 mg Natriumborhydrid erhalten.

5. 8-(2-Methoxycarbonylamino-6-methylbenzylamino)-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin

Eine Lösung von 4,03 g 8-Amino-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin und 6,41 g 2-Methoxycarbonylamino-6-methylbenzylchlorid in 400 ml wasserfreiem Aceton wird mit 4,5 g Natriumiodid und 6,63 g wasserfreiem Natriumcarbonat versetzt und anschließend 6 h am Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen auf RT gibt man 400 ml Wasser zu und destilliert das Aceton im Wasserstrahlvakuum ab. Der wässrige Rückstand wird dann mit 3 x 200 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit 300 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Fließmittel: Toluol/Dioxan = 9 : 1) gereinigt. Die Fraktionen mit $R_f = 0,2$ werden eingeeengt und anschließend aus Diisopropylether kristallisiert. 4,71 g (56%) der Titelverbindung werden isoliert. Schmp.: 136-138°C.

- a) Durch Umsetzung der in Aceton gelösten Titelverbindung mit 12 N Salzsäure erhält man das Hydrochlorid der Titelverbindung vom Schmp. 211-212°C (Zers.).
- b) Durch Umsetzung der in Tetrahydrofuran gelösten Titelverbindung mit Methansulfonsäure erhält man das Methansulfonat der Titelverbindung vom Schmp. 181-182°C (Zers.).
- c) Durch Umsetzung der in Aceton gelösten Titelverbindung mit Fumarsäure erhält man das Hemifumarat der Titelverbindung vom Schmp. 191-192°C (Zers.).

6. 8-(2-Methoxycarbonylamino-6-methylbenzyloxy)-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin

Eine Suspension von 7,2 g 8-Hydroxy-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin in 130 ml trockenem Acetonitril wird bei RT mit 8 g käuflichem Kaliumfluorid (50 Gew.-%) auf Kieselgur (z.B. Celite®) versetzt und eine Lösung von 9,5 g 2-Methoxycarbonylamino-6-methyl-benzylchlorid in 150 ml trockenem Acetonitril eingetropft. Das Gemisch wird 9 h bei 70°C erwärmt, nach Abkühlen auf RT auf 1 l Eiswasser gegossen, 3 x mit Ethylacetat extrahiert und die gesammelten organischen Phasen nach Waschen mit destilliertem Wasser über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des organischen Lösungsmittels im Vakuum wird der verbleibende Rückstand in wenig Ethylacetat ausgerührt, der sich abscheidende Feststoff abfiltriert, mit wenig Ethylacetat und Ether nachgewaschen und getrocknet. Nach Umkristallisation aus Isopropanol werden 2,2 g der Titelverbindung vom Schmp. 176-177°C erhalten.

7. 8-(6-Methyl-2-nitrobenzylamino)-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin

Zu einer Lösung von 8-Amino-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridine (14,7 g) und 6-Methyl-2-nitrobenzylchlorid (18,6 g) in 100 ml Aceton (100 ml) gibt man bei RT 15,0 g Natriumiodid und 31,0 g Natriumcarbonat und erhitzt anschließend für 6 h unter Rückfluß zum Sieden. Nach Abkühlen der Lösung auf RT und Einengen wird der Rückstand in einem Gemisch aus 200 ml Ethylacetat

und 200 ml Wasser gelöst und die organische Phase wird abgetrennt. Nach drei weiteren Extraktionen mit jeweils 100 ml Ethylacetat werden die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend auf 80 ml eingeeengt. 12,1 g der Titelverbindung kristallisieren als schwach gelber Feststoff. Die Mutterlauge wird eingeeengt. Nach chromatografischer Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (Fließmittel: Toluol/Dioxan = 6:1) erhält man weitere 14 g des kristallinen Produkts. Nach Umkristallisation beider Fraktionen aus Ethylacetat erhält man 21,5 g (76 %) der Titelverbindung vom Schmp. 160-162°C.

8. 8-(2-tert-Butoxycarbonylamino-6-methylbenzylamino)-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin

Ausgehend von 8-Amino-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin (4,8 g), 2-tert-Butoxycarbonylamino-6-methylbenzylchlorid (9,2 g), Natriumiodid (5,5 g) und Natriumcarbonat (8,0 g) in Aceton (250 ml) erhält man in analoger Anwendung des Verfahrens von Beispiel 7 nach Chromatografie an Kieselgel (Fließmittel Toluol/Dioxan 20:1) und Umkristallisation aus Diisopropylether 7,1 g (62%) der Titelverbindung vom Schmp. 149-152°C.

9. 8-(2-tert-Butoxycarbonylamino-6-methylbenzyloxy)-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin

Ausgehend von 2,3-Dimethyl-8-hydroxy-imidazo[1,2-a]pyridine (1,6 g), 2-tert-Butoxycarbonylamino-6-methylbenzylchlorid (3,1 g), Natriumiodid (1,8 g) und Natriumcarbonat (2,7 g) in Aceton (350 ml) erhält man in analoger Anwendung des Verfahrens von Beispiel 7 nach Chromatografie an Kieselgel (Fließmittel Toluol/Dioxan 5:1) und Umkristallisation aus Cyclohexan 3,0 g (78%) der Titelverbindung vom Schmp. 128-131°C.

10. 8-(2-tert-Butoxycarbonylamino-6-methylbenzylamino)-3-formyl-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin

Ausgehend von 8-Amino-3-formyl-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin (4,0 g), 2-tert-Butoxycarbonylamino-6-methylbenzylchlorid (7,0 g), Natriumiodid (4,1 g) und Natriumcarbonat (6,1 g) in Aceton (250 ml) erhält man in analoger Anwendung des Verfahrens von Beispiel 7 nach Chromatografie an Kieselgel (Fließmittel Toluol/Dioxan 5:1) und Umkristallisation aus Cyclohexan 3,0 g (78%) der Titelverbindung vom Schmp. 128-131°C.

ger Anwendung des Verfahrens von Beispiel 7 nach Chromatografie an Kieselgel (Fließmittel Toluol/Dioxan 9:1) und Umkristallisation aus Diisopropylether 7,3 g (81%) der Titelverbindung vom Schmp. 210-212°C.

11. 8-(2-tert-Butoxycarbonylamino-6-methylbenzyloxy)-3-formyl-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin

- a) 4,77 g (0,02 mol) 8-Benzyloxy-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin werden in einer Vilsmeier-Mischung aus 20 ml Dimethylformamid und 2,3 ml Phosphoroxychlorid 2,5 h bei 60°C gerührt und in üblicher Weise mit Eis/Wasser und Kaliumhydrogencarbonat aufgearbeitet. Man erhält 8-Benzyloxy-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carboxaldehyd vom Schmp. 105-106°C (aus Diisopropylether). Diese Verbindung wird analog Kaminski et al., J. Med. Chem. 28, 876 (1985), Methode H, zur Titelverbindung vom Schmp. 251-252°C debenzyliert.
- b) Ausgehend von 3-Formyl-8-hydroxy-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin (2,4 g), 2-tert-Butoxycarbonylamino-6-methylbenzylchlorid (4,2 g), Natriumiodid (2,5 g) und Natriumcarbonat (3,7 g) in Aceton (400 ml) erhält man in analoger Anwendung des Verfahrens von Beispiel 7 nach Umkristallisation aus Diisopropylether/Ethylacetat 4,4 g (80%) der Titelverbindung vom Schmp. 189-191°C.

12. 8-(2-Amino-6-methylbenzylamino)-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin

Methode A:

Eine Lösung von 8-(6-Methyl-2-nitrobenzylamino)-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin (61 g) in Methanol (5,5 l) wird in Gegenwart von 15 g Palladium auf Aktivkohle (5%) als Katalysator bei RT und unter Atmosphärendruck für 1,5 h hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Einengen wird der Rückstand in siedendem Ethylacetat gelöst (2,7 l). Nach dem Abkühlen auf RT werden 51 g (82%) der Titelverbindung vom Schmp. 206-208°C isoliert.

Methode B:

6,7 g 8-(2-tert-Butoxycarbonylamino-6-methylbenzylamino)-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin werden bei 25-30°C portionsweise zu einer Mischung aus Trifluoressigsäure (30 ml) und Anisol (3 ml) zugefügt. Nach 30-minütigem Rühren bei RT wird die Lösung in 100 ml Eiswasser gegossen und anschließend mit 75 ml 6N Natronlauge versetzt. Der Niederschlag wird abfiltriert und an Kieselgel chromatografisch gereinigt (Lösungsmittel: Toluol/Dioxan = 8:1). Nach dem Umkristallisieren aus Ethylacetat erhält man 3,1 g (62%) der Titelverbindung vom Schmp. 206-208°C.

13. 8-(2-Amino-6-methylbenzyloxy)-3-formyl-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin

Ausgehend von 8-(2-tert-Butoxycarbonylamino-6-methylbenzyloxy)-3-formyl-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin (5,0 g) und Trifluoressigsäure (40 ml) erhält man in analoger Anwendung des Verfahrens von Beispiel 12 (Methode B) 3,57 g (96%) der Titelverbindung vom Schmp. 144-150°C (Zers.).

14. 8-(2-Ethoxycarbonylamino-6-methylbenzylamino)-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin

Eine Lösung von 0,65 g Chlorameisensäureethylester gelöst in 10 ml Dichlormethan wird tropfenweise zu einer Lösung von 0,98 g 8-(2-Amino-6-methylbenzylamino)-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin in 50 ml Dichlormethan hinzugefügt. Nach 18-stündigem Rühren bei RT wird die Lösung mit 40 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung extrahiert, mit 40 ml Wasser gewaschen und eingeeengt. Der Rückstand wird aus Ethylacetat/Diisopropylether umkristallisiert. Man erhält 0,32 g (26%) der Titelverbindung vom Schmp. 208-210°C (Zers.).

15. 8-(2-Isobutoxycarbonylamino-6-methylbenzylamino)-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin

In analoger Anwendung des Verfahrens von Beispiel 14 erhält man ausgehend von 0,56 g 8-(2-Amino-6-methylbenzylamino)-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin in 50 ml Dichlormethan und 0,3 g Chlorameisensäureisobutylester 0,22 g (29%) der Titelverbindung vom Schmp. 144-146°C.

16. 8-(2-Isopropoxycarbonylamino-6-methylbenzylamino)-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin

In analoger Anwendung des Verfahrens von Beispiel 14 erhält man ausgehend von 0,98 g 8-(2-Amino-6-methylbenzylamino)-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin in 50 ml Dichlormethan und 1,5 g Chlorameisensäureisopropylester 0,32 g (25%) der Titelverbindung.

17. 8-(2-tert-Butoxycarbonylamino-6-methylbenzylamino)-3-hydroxymethyl-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin

In analoger Anwendung des Verfahrens von Beispiel 2 erhält man ausgehend von 0,15 g 8-(2-tert-Butoxycarbonylamino-6-methylbenzylamino)-3-formyl-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin und 15 mg Natriumborhydrid in Methanol 0,12 g der Titelverbindung vom Schmp. 102-104°C.

18. 8-(2-tert-Butoxycarbonylamino-6-methylbenzyloxy)-3-hydroxymethyl-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin

In analoger Anwendung des Verfahrens von Beispiel 2 erhält man ausgehend von 0,20 g 8-(2-tert-Butoxycarbonylamino-6-methylbenzyloxy)-3-formyl-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin und 19 mg Natriumborhydrid in Methanol 0,17 g der Titelverbindung vom Schmp. 140-142°C.

Gewerbliche Anwendbarkeit

Die Verbindungen der Formel I und ihre Salze besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften, die sie gewerblich verwertbar machen. Sie weisen insbesondere eine ausgeprägte Magensäuresekretionshemmung und eine ausgezeichnete Magen- und Darmschutzwirkung bei Warmblütern auf. Hierbei zeichnen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen durch eine hohe Wirkungsselektivität, eine vergleichsweise lange Wirkungsdauer, eine gute enterale Wirksamkeit, das Fehlen wesentlicher Nebenwirkungen und eine große therapeutische Breite aus.

Unter "Magen- und Darmschutz" wird in diesem Zusammenhang die Verhütung und Behandlung gastrointestinaler Krankheiten, insbesondere gastrointestinaler entzündlicher Krankheiten und Läsionen (wie z.B. *Ulcus ventriculi*, *Ulcus duodeni*, Gastritis, hyperazider oder medikamentös bedingter Reizmagen) verstanden, die beispielsweise durch Mikroorganismen (z.B. *Helicobacter pylori*), Bakterientoxine, Medikamente (z.B. bestimmte Antiphlogistika und Antirheumatika), Chemikalien (z.B. Ethanol), Magensäure oder Streßsituationen verursacht werden können.

In ihren ausgezeichneten Eigenschaften erweisen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen an verschiedenen Modellen, in denen die antiulcerogenen und die antisekretorischen Eigenschaften bestimmt werden, überraschenderweise den aus dem Stand der Technik bekannten Verbindungen deutlich überlegen. Aufgrund dieser Eigenschaften sind die Verbindungen der Formel I und ihre pharmakologisch verträglichen Salze für den Einsatz in der Human- und Veterinärmedizin hervorragend geeignet, wobei sie insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen des Magens und/oder Darms verwendet werden.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind daher die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Anwendung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe der vorstehend genannten Krankheiten.

Ebenso umfaßt die Erfindung die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln, die zur Behandlung und/oder Prophylaxe der vorstehend genannten Krankheiten eingesetzt werden.

Weiterhin umfaßt die Erfindung die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe der vorstehend genannten Krankheiten.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Arzneimittel, die ein oder mehrere Verbindungen der Formel I und/oder ihre pharmakologisch verträglichen Salze enthalten.

Die Arzneimittel werden nach an sich bekannten, dem Fachmann geläufigen Verfahren hergestellt. Als Arzneimittel werden die erfindungsgemäßen pharmakologisch wirksamen Verbindungen (= Wirkstoffe) entweder als solche, oder vorzugsweise in Kombination mit geeigneten pharmazeutischen Hilfs- oder Trägerstoffen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Suppositorien, Pflastern (z.B. als TTS), Emulsionen, Suspensionen oder Lösungen eingesetzt, wobei der Wirkstoffgehalt vorteilhafterweise zwischen 0,1 und 95 % beträgt und wobei durch die entsprechende Wahl der Hilfs- und Trägerstoffe eine auf den Wirkstoff und/oder auf den gewünschten Wirkungseintritt genau angepaßte galenische Darreichungsform (z.B. eine Retardform oder eine magensaftresistente Form) erzielt werden kann.

Welche Hilfs- bzw. Trägerstoffe für die gewünschten Arzneimittelformulierungen geeignet sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig. Neben Lösemitteln, Gelbildnern, Suppositoriengrundlagen, Tablettenhilfsstoffen und anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Antioxidantien, Dispergiermittel, Emulgatoren, Entschäumer, Geschmackskorrigentien, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler, Farbstoffe oder insbesondere Permeationspromotoren und Komplexbildner (z.B. Cyclodextrine) verwendet werden.

Die Wirkstoffe können oral, parenteral oder percutan appliziert werden.

Im allgemeinen hat es sich in der Humanmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die Wirkstoffe bei oraler Gabe in einer Tagesdosis von etwa 0,01 bis etwa 20, vorzugsweise 0,05 bis 5, insbesondere 0,1 bis 1,5 mg/kg Körpergewicht, gegebenenfalls in Form mehrerer, vorzugsweise 1 bis 4 Einzeldosen zur Erzielung des gewünschten Ergebnisses zu verabreichen. Bei einer parenteralen Behandlung können ähnliche bzw. (insbesondere bei der intravenösen Verabreichung der Wirkstoffe) in der Regel niedrigere Dosierungen zur Anwendung kommen. Die Festlegung der jeweils erforderlichen optimalen Dosierung und Applikationsart der Wirkstoffe kann durch jeden Fachmann aufgrund seines Fachwissens leicht erfolgen.

Sollen die erfindungsgemäßen Verbindungen und/oder Salze zur Behandlung der oben genannten Krankheiten eingesetzt werden, so können die pharmazeutischen Zubereitungen auch einen oder mehrere pharmakologisch aktive Bestandteile anderer Arzneimittelgruppen, wie Antacida, beispielsweise Aluminiumhydroxyd, Magnesiumaluminat; Tranquilizer, wie Benzodiazepine, beispielsweise Diazepam; Spasmolytika, wie z.B. Bietamiverin, Camylofin, Anticholinergica, wie z.B. Oxyphencyclimin, Phencarbamid; Lokalanaesthetika, wie z.B. Tetracain, Procain; gegebenenfalls auch Fermente, Vitamine oder Aminosäuren enthalten.

Hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang insbesondere die Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit Pharmaka, die die Säuresekretion hemmen, wie beispielsweise H_2 -Blockern (z.B. Cimetidin, Ranitidin), H^+/K^+ -ATPase-Hemmstoffen (z.B. Omeprazol, Pantoprazol), oder ferner mit sogenannten peripheren Anticholinergika (z.B. Pirenzepin, Telenzepin) sowie mit Gastrin-Antagonisten mit dem Ziel, die Hauptwirkung in additivem oder überadditivem Sinn zu verstärken und/oder die Nebenwirkungen zu eliminieren oder zu verringern, oder ferner die Kombination mit antibakteriell wirksamen Substanzen (wie z.B. Cephalosporinen, Tetracyclinen, Nalidixinsäure, Penicillinen oder auch Wismutsalzen) zur Bekämpfung von *Helicobacter pylori*.

Pharmakologie

Die ausgezeichnete Magenschutzwirkung und die magensäuresekretionshemmende Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in Untersuchungen an tierexperimentellen Modellen nachgewiesen werden. Die in dem nachstehend aufgeführten Modell untersuchten erfindungsgemäßen Verbindungen sind mit Nummern versehen worden, die den Nummern dieser Verbindungen in den Beispielen entsprechen.

Prüfung der sekretionshemmenden Wirkung am perfundierten Rattenmagen

In der folgenden Tabelle 1 ist der Einfluß der erfindungsgemäßen Verbindungen nach intraduodenaler Gabe auf die durch Pentagastrin stimulierte Säuresekretion des perfundierten Rattenmagens in vivo dargestellt.

Tabelle 1

Nr.	Dosis	Hemmung der Säureausscheidung (%)
	($\mu\text{mol/kg}$) i.d.	
2	6	100
4	10	100
5	3	100
6	3	100

Methodik

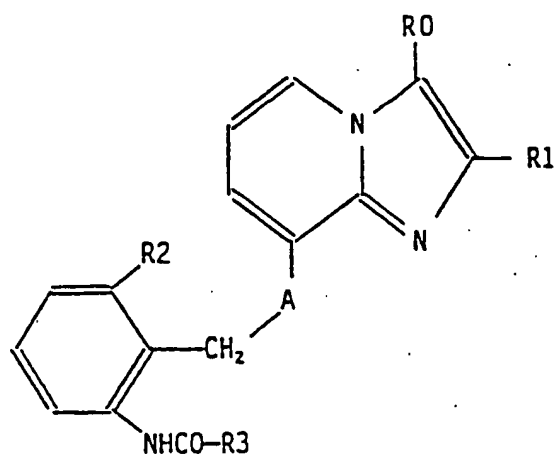
Narkotisierten Ratten (CD-Ratte, weiblich, 200-250 g; 1,5 g/kg i.m. Urethan) wurde nach Tracheotomie das Abdomen durch einen medianen Oberbauchschnitt eröffnet und ein PVC-Katheter transoral im Ösophagus sowie ein weiterer via Pylorus derart fixiert, daß die Schlauchenden eben noch in das Magenlumen hineinragten. Der aus dem Pylorus führende Katheter führte über eine seitliche Öffnung in der rechten Bauchwand nach außen.

Nach gründlicher Spülung (ca. 50-100 ml) wurde der Magen mit 37°C warmer physiologischer NaCl-Lösung kontinuierlich durchströmt (0,5 ml/min, pH 6,8-6,9; Brun-Unita I). In dem jeweils im 15 Min.-Abstand aufgefangenen (25 ml Meßzylinder) Effluat wurde der pH-Wert (pH-Meter 632, Glaselektrode EA 147; ϕ = 5 mm, Metrohm) sowie durch Titration mit einer frisch zubereiteten 0,01 N NaOH bis pH 7 (Dosimat 655 Metrohm) die sezernierte HCl bestimmt.

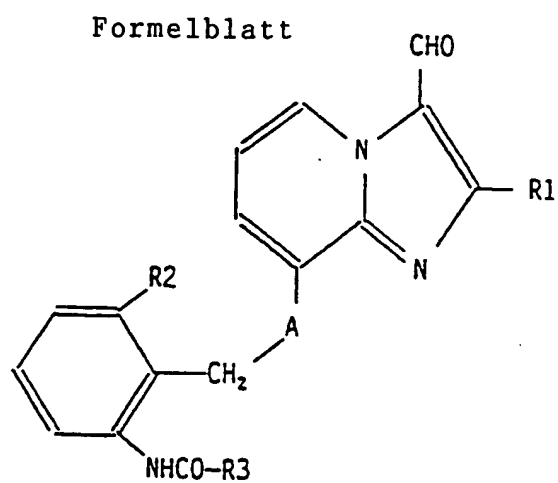
Die Stimulation der Magensekretion erfolgte durch Dauerinfusion von 1 μ g/kg (= 1,65 ml/h) i.v. Pentagastrin (V. fem. sin.) ca. 30 Min. nach Operationsende (d.h. nach Bestimmung von 2 Vorfraktionen). Die zu prüfenden Substanzen wurden intraduodenal in 1 ml/kg Flüssigkeitsvolumen 60 Min. nach Beginn der Pentagastrin-Dauerinfusion verabreicht.

Die Körpertemperatur der Tiere wurde durch Infrarot-Bestrahlung und Heizkissen (automatische, stufenlose Regelung über rektalen Temperaturfühler) auf konstant 37,8 - 38°C gehalten.

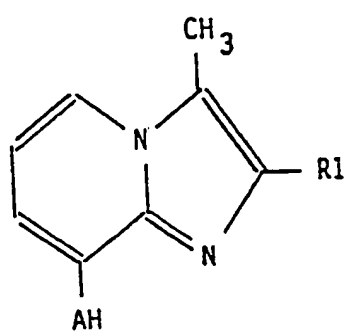
In der Tabelle ist diejenige Dosis angegeben, die zu einer maximalen Hemmung der Säuresekretion um 100% führte.



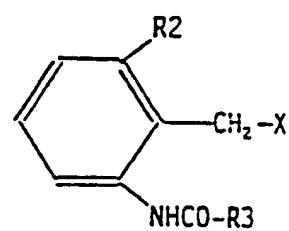
(I)



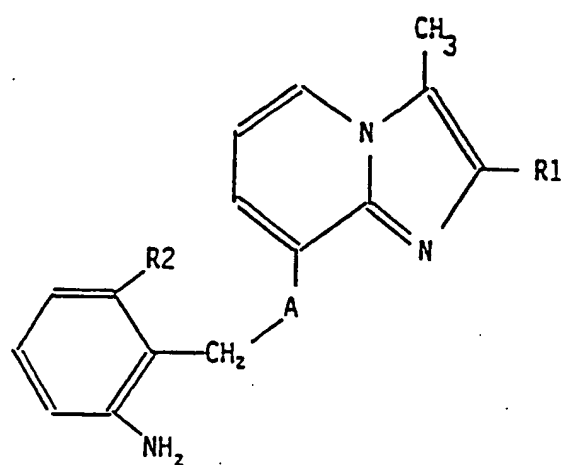
(II)



(III)



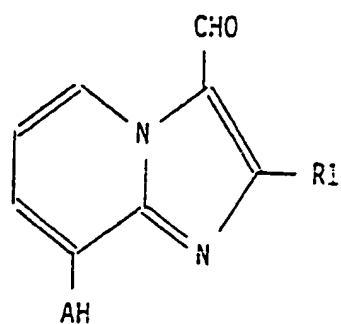
(IV)



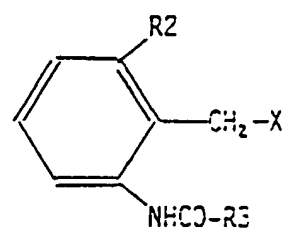
(V)

R3-CO-Y

(VI)



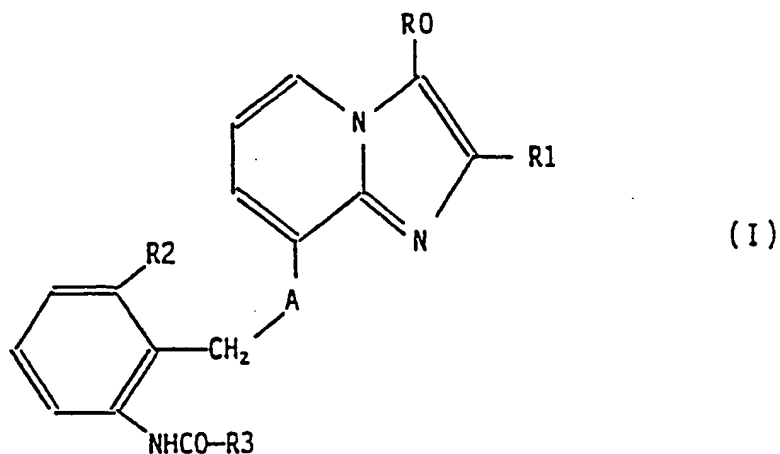
(VII)



(VIII)

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I,



worin

R0 Methyl oder Hydroxymethyl,

R1 1-4C-Alkyl,

R2 1-4C-Alkyl,

R3 1-4C-Alkoxy und

A O (Sauerstoff) oder NH bedeutet,
und ihre Salze.

2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin R0 Methyl bedeutet.

3. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin R0 Hydroxymethyl bedeutet.

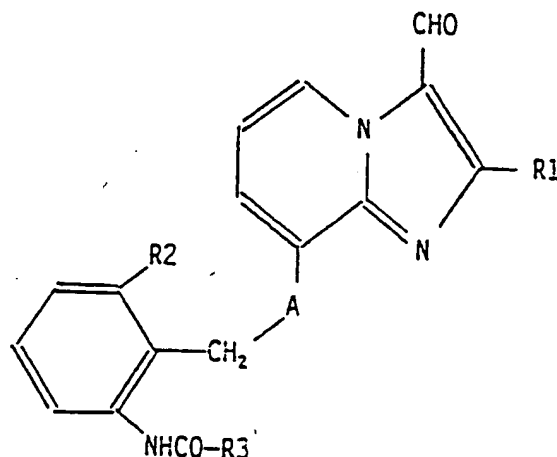
4. Verbindung nach Anspruch 1 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus
3-Hydroxymethyl-8-(2-methoxycarbonylamino-6-methylbenzylamino)-2-methyl-
imidazo[1,2-a]pyridin,
3-Hydroxymethyl-8-(2-methoxycarbonylamino-6-methylbenzyloxy)-2-methyl-
imidazo[1,2-a]pyridin,
8-(2-Methoxycarbonylamino-6-methylbenzyloxy)-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]-
pyridin,

8-(2-tert-Butoxycarbonylamino-6-methylbenzylamino)-2,3-dimethylimidazo-
[1,2-a]pyridin,
8-(2-tert-Butoxycarbonylamino-6-methylbenzyloxy)-2,3-dimethylimidazo-
[1,2-a]pyridin,
8-(2-Ethoxycarbonylamino-6-methylbenzylamino)-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]-
pyridin,
8-(2-Isobutoxycarbonylamino-6-methylbenzylamino)-2,3-dimethylimidazo-
[1,2-a]pyridin,
8-(2-Isopropoxycarbonylamino-6-methylbenzylamino)-2,3-dimethylimidazo-
[1,2-a]pyridin,
8-(2-tert-Butoxycarbonylamino-6-methylbenzylamino)-3-hydroxymethyl-2-me-
thylimidazo[1,2-a]pyridin und
8-(2-tert-Butoxycarbonylamino-6-methylbenzyloxy)-3-hydroxymethyl-2-methyl-
imidazo[1,2-a]pyridin
oder ein Salz davon.

5. 8-(2-Methoxycarbonylamino-6-methylbenzylamino)-2,3-dimethylimidazo-
[1,2-a]pyridin oder ein Salz davon.

6. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1
und ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man

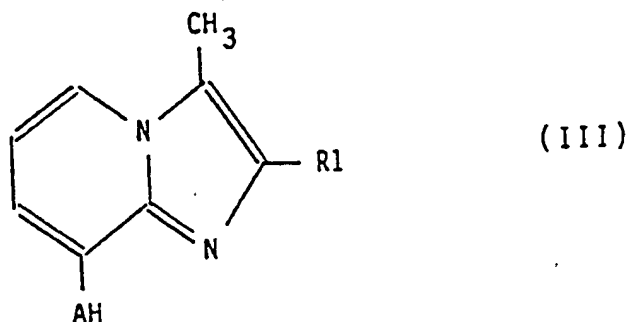
a) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in denen R₀ Hydroxymethyl
bedeutet, Verbindungen der Formel II



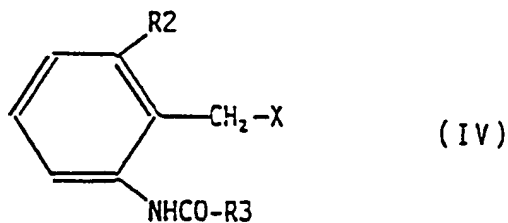
(II)

worin R1, R2, R3 und A die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, reduziert, oder daß man

b) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in denen R0 Methyl bedeutet, Verbindungen der Formel III

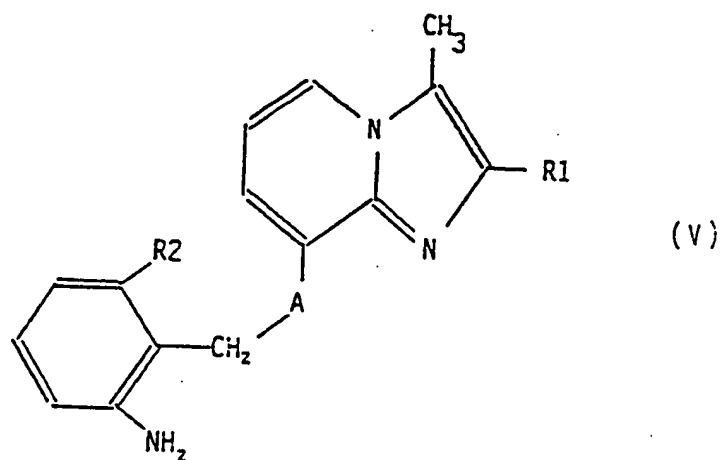


worin R1 und A die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, mit Verbindungen der Formel IV



worin R2 und R3 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und X eine geeignete Abgangsgruppe darstellt, umsetzt, oder daß man

c) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in denen R0 Methyl bedeutet, Verbindungen der Formel V



worin R1, R2 und A die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, mit Verbindungen der Formel VI



worin R3 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen hat und Y eine geeignete Abgangsgruppe darstellt, umsetzt

und daß man gewünschtenfalls anschließend die nach a), b) oder c) erhaltenen Verbindungen I in ihre Salze überführt, oder daß man gewünschtenfalls anschließend aus erhaltenen Salzen der Verbindungen I die Verbindungen I freisetzt.

7. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung nach Anspruch 1 und/oder ein pharmakologisch verträgliches Salz davon.

8. Verbindungen nach Anspruch 1 und ihre pharmakologisch verträglichen Salze zur Anwendung bei der Verhütung und Behandlung gastrointestinaler Krankheiten.

9. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1 und ihren pharmakologisch verträglichen Salzen zur Herstellung von Arzneimitteln für die Verhütung und Behandlung gastrointestinaler Krankheiten.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 5 C07D471/04 A61K31/435 //(C07D471/04,
221:00)

235:00,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 5 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 308 917 (FUJISAWA) 29 March 1989 cited in the application see claims 1,15 ---	1,8
A	EP,A,0 268 989 (FUJISAWA) 1 June 1988 cited in the application see claims 1,14 ---	1,8
A	EP,A,0 033 094 (SCHERING) 5 August 1981 cited in the application see page 73, line 1 - page 75, line 17; claim 1 -----	1,8

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 April 1994

Date of mailing of the international search report

9. 05. 94

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Alfaro Faus, I

PCT/EP 94/00335

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0308917	29-03-89	AU-A- 2278388	06-04-89
		JP-A- 1151579	14-06-89
		US-A- 4920129	24-04-90

EP-A-0268989	01-06-88	AU-A- 8169387	02-06-88
		DE-A- 3780263	13-08-92
		JP-A- 63146881	18-06-88
		US-A- 4831041	16-05-89
		ZA-A- 8708442	09-05-88

EP-A-0033094	05-08-81	AU-B- 540840	06-12-84
		AU-A- 6633781	30-07-81
		CA-A- 1167845	22-05-84
		JP-A- 56113782	07-09-81
		OA-A- 6727	30-06-82

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 5 C07D471/04 A61K31/435 //(C07D471/04,
221:00)

235:00,

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 5 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP,A,0 308 917 (FUJISAWA) 29. März 1989 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche 1,15 ---	1,8
A	EP,A,0 268 989 (FUJISAWA) 1. Juni 1988 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche 1,14 ---	1,8
A	EP,A,0 033 094 (SCHERING) 5. August 1981 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 73, Zeile 1 - Seite 75, Zeile 17; Anspruch 1 -----	1,8

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

28. April 1994

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

- 9. 05. 94

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Alfaro Faus, I

1017E 34/00333

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP-A-0308917	29-03-89	AU-A-	2278388	06-04-89
		JP-A-	1151579	14-06-89
		US-A-	4920129	24-04-90

EP-A-0268989	01-06-88	AU-A-	8169387	02-06-88
		DE-A-	3780263	13-08-92
		JP-A-	63146881	18-06-88
		US-A-	4831041	16-05-89
		ZA-A-	8708442	09-05-88

EP-A-0033094	05-08-81	AU-B-	540840	06-12-84
		AU-A-	6633781	30-07-81
		CA-A-	1167845	22-05-84
		JP-A-	56113782	07-09-81
		OA-A-	6727	30-06-82
